Pharmaz. Chemie

Beiträge zur Kenntnis des Corycavins

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
der Philosophischen und Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster in Westfalen

vorgelegt von

Kurt Björkman

aus Gamlakarleby (Finnland).

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Juli 1930
Referent: Herr Prof. Dr. Fritz von Bruchhausen
Dekan: Herr Prof. Dr. Hermann Wätjen.

1930.
Rocholsche Buchdruckerei W. Jahn, Soest

Digitized by the Internet Archive
in 2026

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

https://archive.org/details/IA41555425_0071

Theoretischer Teil.

Die zu der Familie Fumarioideen, einer Unterfamilie der Papaveraceen, gehörende Corydalis cava enthält, wie die Papaveraceen im allgemeinen, besonders in ihren Wurzelstöcken (Knollen) zahlreiche Alkaloide und ist deswegen von mehreren Forschern Gegenstand der Untersuchungen geworden. In den letzten 30 Jahren haben insbesondere Gadamer und seine Schüler eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt, wodurch die Konstitution der meisten der bekannten Alkaloide dieser Pflanze aufgeklärt ist.

Je nach ihrer Basizität und dem Verhalten gegen Jod teilte Gadamer[1]) die Corydalisalkaloide in drei Gruppen: 1.) Corydalingruppe — schwache Basen umfassend Corydalin, Corybulbin und Isocorybulbin; 2.) Corycavingruppe — mittelstarke Basen bestehend aus Corycavin, Corycavamin, Corycavidin und später auch Protopin; 3.) Bulbocapningruppe — relativ starke Basen mit den Alkaloiden Bulbocapnin, Corydin und Corytuberin

Während die Basen der ersten und dritten Gruppe in ihrer Konstitution aufgeklärt und ihre Beziehungen zu den Opiumalkaloiden nachgewiesen werden konnten, haben die Alkaloide der Corycavingruppe, die nur in geringer Menge in der Pflanze vorkommen, erst in den letzten Jahren ihre Konstitutionserklärung erhalten. Das Corycavin wurde von Freund und Josephi[2]) zum ersten Male isoliert und ist später mehrfach bearbeitet. Es war Gadamer und F. v. Bruchhausen[3]) gelungen, die Konstitution des Corycavins (I) in ihren wesentlichen Punkten aufzuklären und es als ein Protopin (II), das in der Stellung 6 eine Methylseitenkette enthält, nachzuweisen.

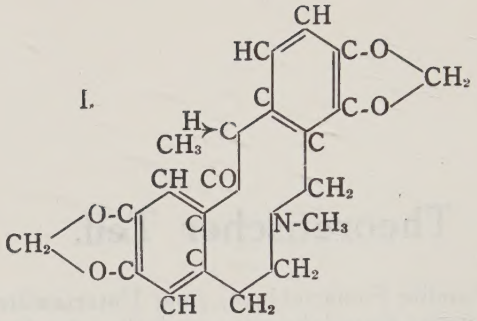
---

[1]) Arch. d. Pharm. **240** (1902).

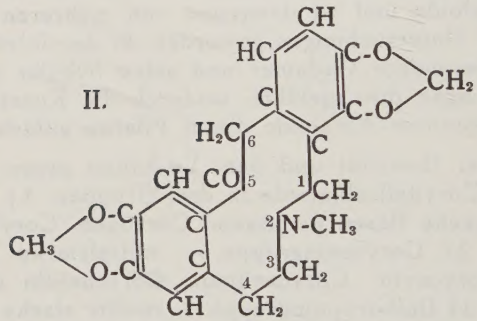
[2]) Ann. d. Chem. **277**. 15 (1893).

[3]) Arch. d. Pharm. **260**. 97 (1922).

I.



II.



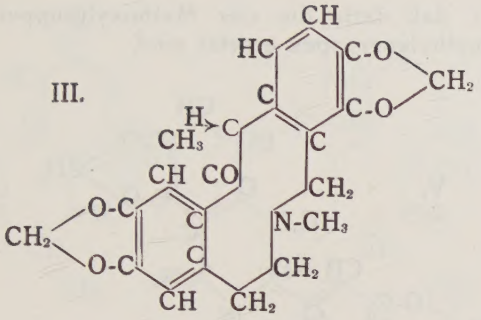
Auch E. Späth und H. Holter[1]) haben sich dieser Auffassung angeschlossen, jedoch teilen sie nicht die Ansicht von Gadamer und von Bruchhausen, daß das Alkaloid in der Enolform, sondern in der Ketoform vorliegt, weil sich nach der Methode von Zerewitinow mit CH_3MgJ keine freie Hydroxylgruppe nachweisen läßt, und halten demnach Corycavin, das optisch inaktiv ist, für die Racemform des Corycavamins (III). Das vierte Alkaloid dieser Gruppe, Corycavidin (IV) ist nach v. Bruchhausen[2]) als ein Corycavin aufzufassen, in dem die eine Dioxymethylengruppe (s. u) durch zwei Methoxylgruppen ersetzt ist.

---

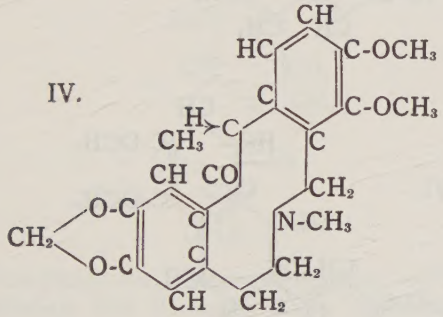
[1]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **60**. 1891—98.

[2]) Habilitationsschrift, Marburg 1925.

III.



IV.



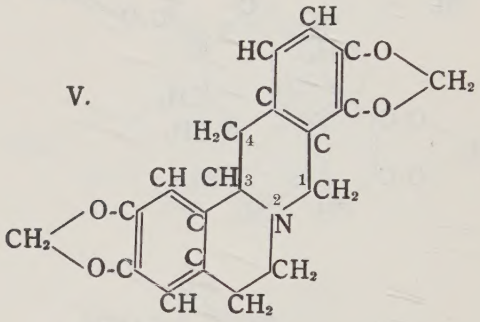
Bei einer neuen systematischen Untersuchung, die Gadamer und Wachsmuth[1]) in den Jahren 1922—1924 über die Krautalkaloide der Corydalis cava anstellten, gelang es ihnen nicht nur die Konstitution zweier erstmalig von Gadamer[2]) aufgefundener Phenolbasen S und R aufzuklären, sondern auch noch durch eine wesentliche Verfeinerung der Gewinnungs- und Trennungsmethode drei weitere Alkaloide — zwei Nichtphenol- und eine Phenolbase — zu entdecken und ihre Konstitution mit Wahrscheinlichkeit festzustellen. Für die eine dieser Nichtphenolbasen, die nur in geringer Menge isoliert wurde, stellten Gadamer und Wachsmuth eine Konstitutionsformel (V) auf, die einerseits nahe Beziehung zum Tetrahydropalmatin (VI) hat, wovon sie sich in der

[1]) Inaug. Dissertation, Marburg, 1924.

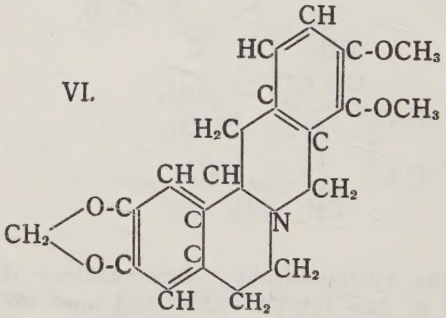
[2]) Arch. d. Pharm. **249**. 244 (1911).

Weise ableitet, daß darin die vier Methoxylgruppen durch die beiden Dioxymethylengruppen ersetzt sind.

V.



VI.

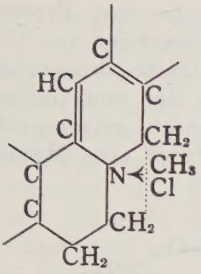


Anderseits weist sie ebenfalls Ähnlichkeit mit dem Protopin (II) auf. Zum Beweis der Richtigkeit der aufgestellten Formel hat H. Diester[1]) die Synthese dieser Base durchgeführt. — Nachdem er nach vergeblichen Versuchen von dem, aus Protopin (II) nach der Methode von Perkin[2]) durch Behandlung mit Phosphoroxychlorid, gewonnenen Isoprotopinchlorid (VII) Chlormethyl abzuspalten versucht hatte, stellte er durch Reduktion von Protopin das Dihydroprotopin (VIII) dar.

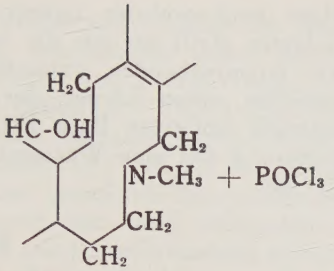
---

[1]) Inaug. Dissertation, Marburg, 1927.

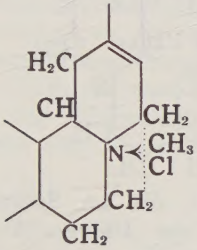
[2]) Journal of the Chemical Soc. **109.** (1916) 1023.



VII.



VIII.



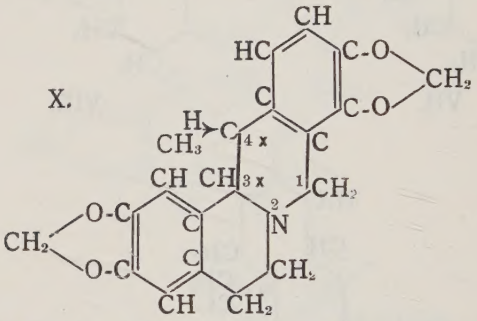
IX.

Bei Behandlung mit Phosporoxychlorid erfährt Dihydroprotopin, das ähnlich wie Protopin einen Zehnerring enthält, durch Übergang des Zehnerringes in zwei Sechserringe eine Umlagerung in seine Isoverbindung, einen Körper quartärer Natur. Durch Entmethylierung des Isodihydropotopinchlorids (IX) gelang die Darstellung der gesuchten Verbindung, die jedoch, da synthetisch dargestellt, optisch inaktiv war, während die aus Corydalis cava ilosierte optisch aktiv ist. Mit Hilfe von Bromcamphersulfosäure wurde das Produkt in seine optischen Antipoden zerlegt und die von Gadamer und Wachsmuth für die natürliche Base aufgestellte Konstitutionsformel einwandfrei bewiesen. — In neuerer Zeit konnte Späth[1]) ausgehend vom Tetrahydropalmatin (VI) durch Verseifung der Methoxylgruppen und Einführung zweier Dioxymethylengruppen mit Hilfe von Methylenjodid ebenfalls diese Verbindung darstellen. Er gibt ihr den Namen Tetrahydrocoptisin, da sie eine Tetrahydroverbindung des in Coptis japonica vorkommenden Alkaloids Coptisin ist.

[1]) Ber. **62** (1929) I. 1029.

Mein hochverehrter Lehrer, Herr Geheimrat Professor Dr. J. Gadamer, stellt mir nun die Aufgabe, ausgehend von Corycavin (I) ein entsprechendes, entmethyliertes Isodihydrocorycavin (X) darzustellen, einen Körper, der sich von der von Gadamer und Wachsmuth isolierten Base (V) nur dadurch unterscheidet, daß in Stellung 4 das eine Wasserstoffatom durch eine Methylgruppe ersetzt ist.

X.



Die vorliegende Arbeit, die im Sommer-Semester 1927 im pharmazeutischen Institut der Universität Marburg angefangen wurde, erfuhr eine Unterbrechung durch das Hinscheiden meines hochverehrten Lehrers, Herrn Geheimrat Prof. Dr. Gadamer. Ich verdanke es meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. F. v. Bruchhausen, daß ich unter seiner Leitung in der pharmazeutischen Abteilung des chemischen Institutes der Universität Münster die begonnene Arbeit fortsetzen konnte.

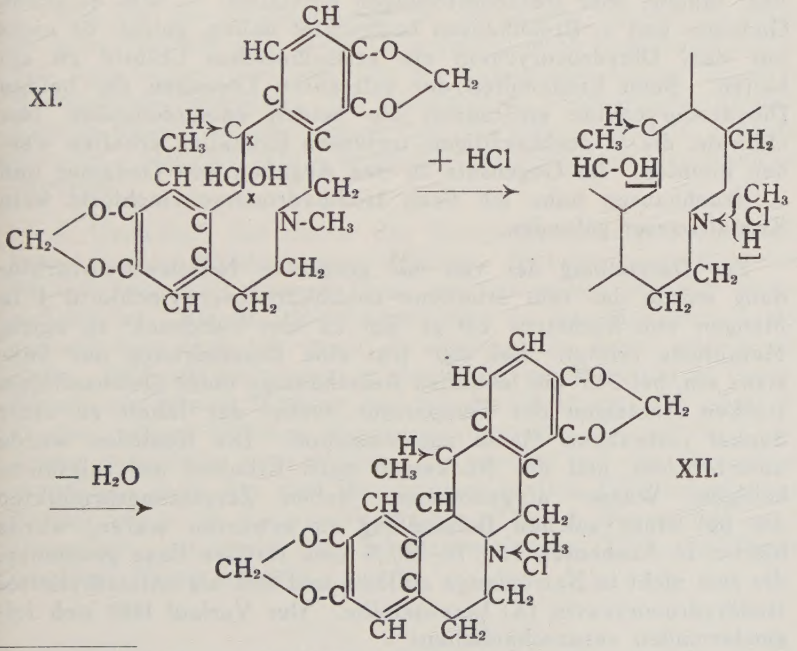
Zur Gewinnung des Corycavins stand mir zur Verfügung teils Corycavin, teils ein Gemisch von Corydalisalkaloiden, das mir in dankenswerter Weise von meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Gadamer, zur Verfügung gestellt wurde.

Durch die Arbeit von Diester war bereits die Möglichkeit der Synthese gegeben, und diesen Weg zuerst einzuschlagen, lag am allernächsten.

Die Reduktion des Corycavins ist früher erstmalig von Gaebel[1]) durch tagelanges Erwärmen mit Zinkstaub und Salzsäure versucht worden, und er war dabei zu zwei Körpern, einer tertiären Base vom F. P. 125° und einer quartären Base gelangt. Da mir von der tertiären Base eine kleine Menge zur Verfügung stand, wurde ihre Untersuchung in meine Arbeit hineinbezogen. Auf die Ergebnisse möchte ich später zurückkommen.

[1]) Arch. d. Pharm. **248** (1910), 234.

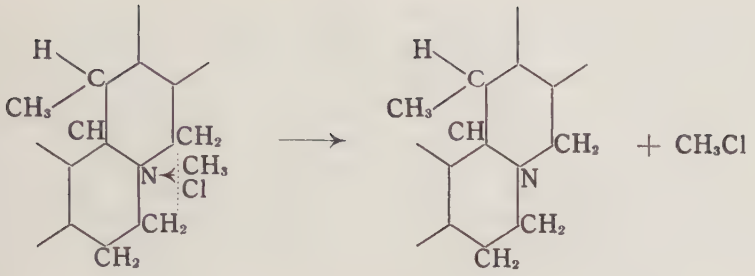
Auch J. Gadamer und F. v. Bruchhausen[1]) haben die Beduktion des Corycavins durchgeführt. Sie wandten dabei das Verfahren, das Dankwortt[2]) beim Protopin und Perkin[3]) beim Kryptopin mit gutem Erfolg angewandt haben, an. Durch Einwirkung von Natriumalmagam in saurer Lösung bei Siedehitze erhielten sie ein Produkt, das bei 204—205° schmolz und sich als ein Dihydrocorycavin erwies. Die Bildung einer quartären Base wurde nicht beobachtet. Während das Corycavin erst durch Behandeln mit Phosphoroxychlorid in der Hitze in seine Isoverbindung übergeht, zeigt das Dihydrocorycavin (XI) eine weit leichtere Umlagerungsfähigkeit; es genügt, wie es Gadamer und v. Bruchhausen nachwiesen, ein einmaliges Eindampfen der salzsauren Lösung mit einem kleinen Überschuß an Salzsäure, um es in seine entsprechende Isoverbindung überzuführen. Die Bildung des Isodihydrocorycavinchlorids (XII), die man sich als eine Addition von HCl an den Stickstoff und Abspaltung von Wasser unter Ringschluß denken kann, läßt sich folgendermaßen veranschaulichen:



[1]) Arch. d. Pharm. **260** (1922), 121.
[2]) Arch. d. Pharm. **250** (1912), 619.
[3]) Journal of the Chemical Soc. **109** (1916), 638.

Zur Darstellung des Dihydrocorycavins wandte ich das von Gadamer und v. Bruchhausen angegebene Verfahren an. Während Corycavin, das durch Racemisation optisch inaktiv ist, nur ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält, sind bei Dihydrocorycavin, wie aus dem Formelbild hervorgeht, zwei asymmetrische Kohlenstoffatome (x) vorhanden. Man konnte deshalb bei der Reduktion die Entstehung zweier isomerer, inaktiver Dihydroverbindungen erwarten. Das war in der Tat der Fall. Bei der fraktionierten Kristallisation der ätherischen Auszüge habe ich zwei Dihydroverbindungen von einander trennen können, von denen die zuerst auskristallisierte (I) den höheren F. P. von 205° aufwies und wahrscheinlich mit der von Gadamer und v. Bruchhausen dargestellten identisch ist, während die andere (II) bei 199,5° schmilzt. Dihydrocorycavin I kristallisiert aus Methanol in farblosen, stabförmigen Kristallen, die in der Mitte undurchsichtig, an beiden schief abgebrochenen Enden durchsichtig sind, die II-Verbindung in farblosen, durchsichtigen, stark lichtbrechenden, säulen- oder tretaederförmigen Kristallen. — Wie es schon Gadamer und v. Bruchhausen beobachtet haben, gelingt es nicht aus dem Dihydrocorycavin ein kristallinisches Chlorid zu erhalten. Beim Eindampfen der salzsauren Lösungen der beiden Dihydrocorycavine entstanden die beiden entsprechenden Isochloride, die in durchsichtigen, farblosen Kristallen erhalten werden konnten. Im Gegensatz zu den Angaben von Gadamer und v. Bruchhausen habe ich beim Isodihydrocorycavinchlorid kein Kristallwasser gefunden.

Zur Darstellung der von mir gesuchten N-Demethyloverbindung wurde das rein erhaltene Isodihydrocorycavinchlorid I in Mengen von höchstens 1,0 gr bei 15 mm Luftdruck in einem Metallbade erhitzt. Bei 230° trat eine Braunfärbung der Substanz ein, bei 245° ein lebhaftes Aufschäumen unter gleichzeitigem starken Ansteigen der Temperatur, wobei der Inhalt zu einer dunkel rotbraunen Masse zusammenfloß. Die Reaktion wurde unterbrochen, und der Rückstand nach Erkalten mit salzsäurehaltigem Wasser aufgenommen. Neben Zersetzungsprodukten die bei einer solchen Behandlung zu erwarten waren, wurde hierbei in Ausbeuten von 70—80 % eine tertiäre Base gewonnen, die sich nicht in Natronlauge auflöste und sich als entmethyliertes Isodihydrocorycavin (X) herausstellte. Der Verlauf läßt sich folgendermaßen veranschaulichen:



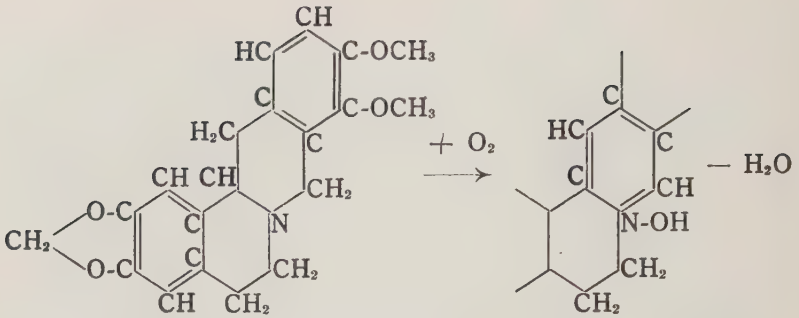
Die Base, die ein gutes Kristallisationsvermögen zeigt, wurde aus Methanol umkristallisiert in kleinen nadelförmigen Kristallen erhalten, die bei 140° schmolzen. In Methylalkohol ziemlich schwer löslich, löst sie sich dagegen leicht in Chloroform. Das Chlorhydrat ist sehr schwer löslich. Die Mikroelementaranalyse führte zu dem fast theoretischen Wert der Formel $C_{20}H_{19}O_4N$.

Wie aus der Strukturformel (X) hervorgeht, enthält die Base in ihrem Molekül zwei (3 und 4) asymmetrische Kohlenstoffatome, und man konnte hier ebenfalls die Entstehung zweier, isomerer Verbindungen erwarten. Bei wiederholter, fraktionierter Kristallisation konnte ich aber immer nur das oben erwähnte Produkt erhalten. Dagegen führte folgendes Verfahren zum gewünschten Ergebnis.

J. Gadamer[1]) hat zuerst das Merkuriacetat als Oxydationsmittel in die Alkaloidchemie eingeführt. Er hebt dessen Anwendbarkeit besonders hervor, wenn nur ein milder Eingriff beabsichtigt ist. Da das Quecksilberacetat in der Siedehitze weitgehend dissoziiert ist, spielt die Temperatur dabei eine große Rolle. Dadurch hat man es in der Hand, die Reaktion zu beeinflussen und durch Wägung des bei der Reaktion sich abscheidenden, schwer löslichen Merkuroacetates den Verlauf der Oxydation quantitativ zu verfolgen. So werden bei der Oxydation sämtlicher nach Art des Tetrahydropalmatins (VI) aufgebauten Körper wie z. B. Tetrahydroberberin (XIII) 4 Wasserstoffatome aboxydiert, wobei eine Tetradehydroverbindung (XIV), ein Körper quartärer Natur entsteht.

---

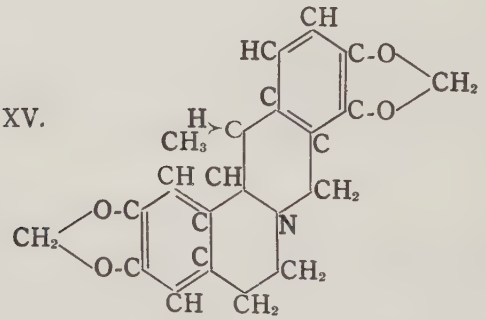
[1]) Arch. d. Pharm. **253** (1915), 274.

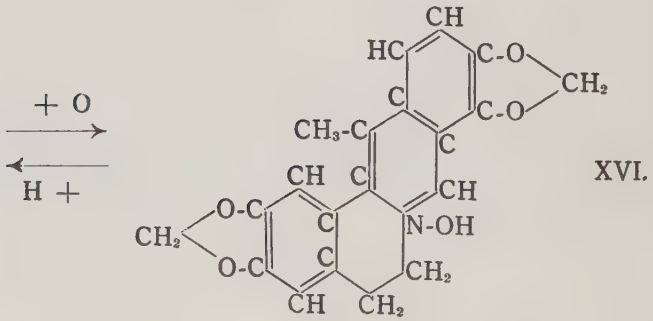


XIII. XIV.

Ich unterwarf meine N-Demethyloverbindung (XV) einer derartigen Oxydation und erhielt dabei die entsprechende Tetradehydroverbindung (XVI) als Acetat, das beim Zusatz von Salzsäure ein schön orangerotes Chlorid gab.

XV.





XVI.

Die Reduktion des Tetradehydrokörpers versuchte ich zuerst durch Schütteln mit Palladiumtierkohle in Wasserstoffatmosphäre durchzuführen. Das Ergebnis war negativ, was möglicherweise auf die Vergiftung des Katalysators durch anwesendes Quecksilber zurückzuführen ist. Daher wandte ich Zink und Schwefelsäure an, und konnte nach Behandeln des Reaktionsgemisches mit Äther und Ammoniak eine tertiäre Base fassen, die aus Methanol umkristallisiert bei 207° (korr.) schmolz, und die zweite Stereoisomere darstellte. Die mir gestellte Aufgabe war somit gelöst.

Eigentlich sollte man bei der Reduktion eines derartigen Tetradehydrokörpers die beiden möglichen, inaktiven Stereoisomeren erwarten, doch ist schon häufiger beobachtet worden, daß bei Reduktionen nur ein Isomeres entsteht. So erhielt Legerlotz[1]) bei der Reduktion des Dehydrocorydalins, das in die beiden stereoisomeren r-Corydalin und r-Mesocorydalin übergehen kann, nach der Methode von Paal-Skita nur r-Corydalin. Dagegen konnte jener Autor bei der Reduktion des Dehydrocorydalins mit Zink und Schwefelsäure in alkoholischer Lösung in der Hauptsache r-Mesocorydalin und nur geringe Mengen r-Corydalin fassen. Man sieht daraus, daß je nach dem Reduktionsmittel und nach den Bedingungen entweder nur eines der beiden Isomeren oder beide neben einander entstehen können. Es ist wohl anzunehmen, daß dieses verschiedenartige Verhalten auf die Reaktionsgeschwindigkeit des einwirkenden Agens zurückzuführen ist.

Im Gange meiner Arbeit ist von Späth und Holter[2]) eine Untersuchung über die Konstitution des Corycavins und Corycavamins veröffentlicht worden. Die Autoren haben ebenfalls die beiden oben erwähnten N-Demethyloverbindungen dargestellt, indem sie, ausgehend von dem Isodihydrocorycavinjodid, Jodmethyl im Vakuum abspalten und dabei zwei stereoisomere Körper mit den Schmelzpunkten 140° und 203° erhalten haben.

Da diese Autoren von einem Gemisch der beiden Dihydrocorycavine ausgegangen sind, ist die Entstehung der beiden isomeren Demethyloverbindungen verständlich. Da ich, wie oben erwähnt, aus dem Dihydrocorycavin I (F. P. 205°) nur die niedriger schmelzende Demethyloverbindung erhalten habe, so ist anzunehmen,

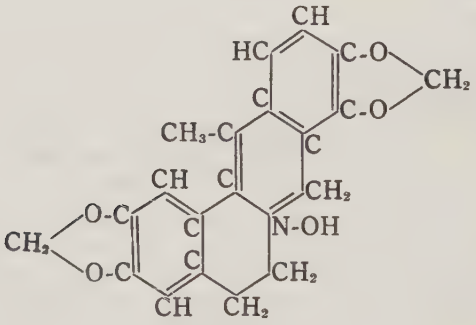
---

[1]) Arch. d. Pharm. **256** (1918), 123.

[2]) Ber. 1927, 2. S. 1891.

daß bei einer analogen Behandlung des Dihydrocorycavins II (F. P. 199,5°) die andere isomere Base entsteht. Weiterhin scheint die Abspaltung von Chlormethyl leichter vor sich zu gehen, da ich eine Ausbeute an Demethylobase von 70—80 % beobachtet habe, während Späth und Holter bei der Zersetzung des Jodmethylats, die eine höhere Temperatur erfordert, nur etwa 40 % Rohbase erhalten konnten.

Ungefähr gleichzeitig hat Kitasato[1]) durch Hydrieren des Worenins (XVII), eines aus Coptis Japonica isolierten Alkaloids, dem er folgende Formel zuschreibt:



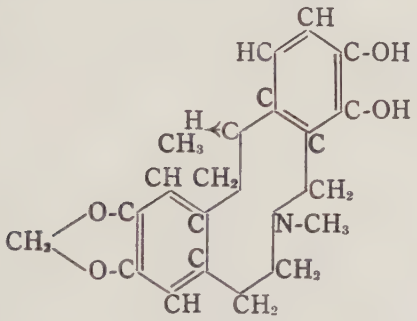
XVII.

ein Tetrahydroworenin ($C_{20}H_{19}O_4N$) dargestellt (F. P. 212°—213°). Dieses müßte nach der Formel mit dem höher schmelzenden Entmethylkörper identisch sein. Der Schmelzpunktsunterschied mit meiner höher schmelzenden Demethylobase (F. P. 207°) darf wohl auf eine ungenügende Reinheit meiner Base zurückzuführen sein, da die von mir gewonnene kleine Menge keine weitere Reinigung gestattete.

---

[1]) Journ. pharmaz. Soc. Japan. 1927. **542**, 48—49.

Aus der Mutterlauge von Isodihydrocorycavinchlorid schieden sich nach längerem Stehen außer Isodihydrocorycavinchlorid kleine, farblose Kristalle ab, die in salzsäurehaltigem Wasser gelöst, wohl mit Ammoniak, dagegen aber nicht mit Natronlauge eine Fällung gaben. Die Base, eine tertiäre Phenolbase, wurde aus Methanol umkristallisiert in farblosen, rautenförmigen Kristallen erhalten, die bei 238° schmolzen. Eine Methoxylbestimmung nach Zeisel zeigte die Abwesenheit von Methoxylgruppen. Die Mikroanalyse gab beinahe den theoretischen Wert $C_{20}H_{23}O_4N$, der mit einem Körper von folgender Struktur (XVIII), — oder einer isomeren Verbindung, in der die Stellung der beiden Hydroxylgruppen und der Dioxymethylengruppen vertauscht ist; — im Einklang steht:

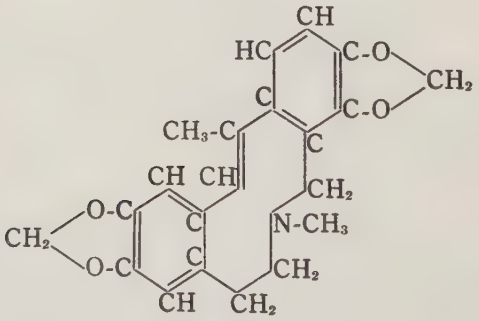


XVIII.

Seine Entstehung könnte man sich durch weitere Reduktion von Dihydrocorycavin (XI) und Aufspaltung der einen Dioxymethylengruppe zu zwei Hydroxylgruppen denken. Leider gestattete die kleine Ausbeute nicht eine genauere Untersuchung der neuen Verbindung.

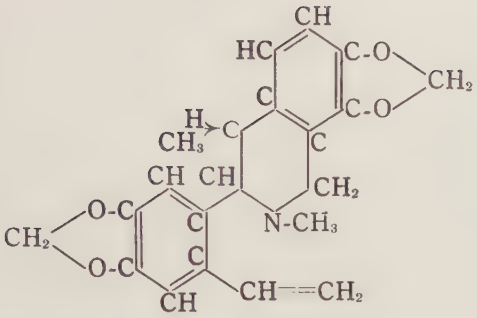
Da die Verhältnisse der Demethyloverbindungen geklärt sein dürften, interessierte uns jetzt die Struktur der von Gaebel bei der Reduktion des Corycavins erhaltenen tertiären Base. Zu diesem Zwecke schien das Studium der Anhydrokörper ein geeigneter Weg für die Konstitutionsaufklärung zu sein.

P. W. Dankwortt[1]) hat aus Isodihydroprotopinchlorid (VII) durch mehrstündiges Erhitzen mit konzentrierter Natronlauge in alkoholischer Lösung Wasser unter Bildung einer tertiären Anhydrobase, abgespalten. Ich unterwarf das Isodihydrocorycavinchlorid (XIII) einer derartigen Behandlung und erhielt dabei ein entsprechendes Anhydrodihydrocorycavin. Aus Methanol kristallisiert die Base in großen, durchsichtigen, säulenförmigen Kristallen, die bei 113° schmelzen. Die Mikronanalyse gab mit der empirischen Formel $C_{21}H_{21}O_4N$ gut übereinstimmende Werte. Für die Anhydrobase könnten folgende zwei Strukturformeln (XIX und XX) in Frage kommen:



XIX.

[1]) Arch. d. Pharm. **250**. 630. (1912).

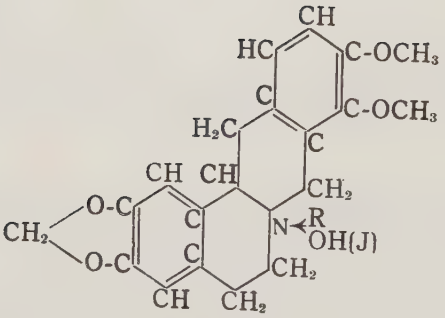


XX.

von denen die letzte vorzuziehen ist, und zwar aus Gründen, die später erörtert werden. Mein Streben war jetzt, die andere isomere Zehnerringanhydrobase (XIX) darzustellen.

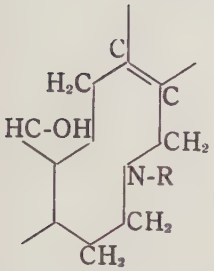
A. Voß und J. Gadamer[1]) haben sich bei einer Untersuchung über Isomerien bei den Ammoniumverbindungen des Tetrahydroberberins mit der Entstehung der Anhydrokörper befaßt. Als tertiäre Base vermag das Tetrahydroberberin (XIII) ein Mol. Jodalkyl zu addieren, wobei das Jodid einer quartären Ammoniumbase entsteht. Die daraus durch Einwirkung von Silberoxyd dargestellte freie Base (XXI), die einen stark alkalisch reagierenden Körper darstellt, hat die Fähigkeit, durch Wanderung der Hydroxylgruppe vom Stickstoff an ein benachbartes Kohlenstoffatom zunächst eine Carbinolbase zu bilden. Durch Abspaltung von einem Mol. Wasser entsteht daraus die zuhörige Anhydrobase. Für die Bildung der Carbinol- und Anhydrobasen erklärt folgendes Schema die vorliegenden Möglichkeiten:

[1]) Arch. d. Pharm. **248**. 43. (1910).



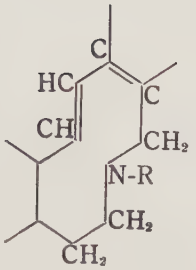
XXI.

1.

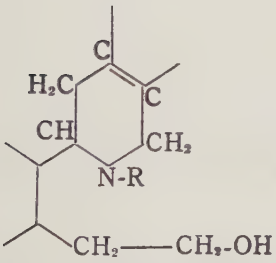


— H_2O

1 a.

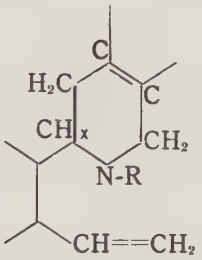


2.

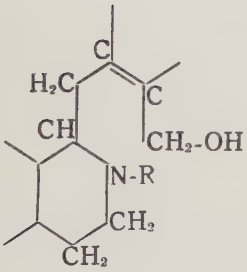


— H_2O

2 a.



3.



Während 1 und 2, wie ersichtlich, unter Austritt von einem Mol. Wasser die beiden Anhydrobasen 1a und 2a liefern können, läßt 3 die Bildung einer Anhydrobase nicht zu.

F. L. Pyman[1]) hat später beobachtet, daß beim Eindampfen der wässerigen Lösung des 1-Canadinmethohydroxyds, — die eine optisch aktive Komponente des Tetrahydroberberinmethohydroxyds, — im Vakuum ein Gemisch von drei isomeren Anhydrobasen, A, B und C entsteht. Von diesen ist A und B optisch inaktiv, C optisch aktiv. Da aus Tetrahydroberberinmethohydroxyd unter gleichen Bedingungen neben A soviel B entsteht, wie im ersten Falle B und C zusammen, so nimmt Pyman an, daß B die racemische Form von C ist. Erfolgt das Eindampfen aber unter gewöhnlichem Druck, erhält man im ersten Falle nur B und C, im zweiten nur B. Für die optisch aktive C-Base ist nur die Formel 2a möglich, in welcher das asymmetrische Kohlenstoffatom (x) erhalten geblieben ist; B ist dann die entsprechende d, l-Verbindung (2a) und für A bleibt demnach allein die Formel 1a übrig. Dieser Sachverhalt fand auch eine Stütze in der Tatsache, daß A beim Erhitzen mit wässerigem Alkohol analog wie es Gadamer und Voß beim Anhydroäthylcanadin beobachtet haben, eine stark alkalische Reaktion aufwies, und die Base unter Aufnehmen von Wasser wieder in die quartäre Form übergegangen war, während B und C unter gleichen Bedingungen unverändert blieben.

Ein Vergleich der Struktur des Tetrahydroberberinjodmethylats (XXI) mit der des Isodihydrocorycavinchlorids (XII) zeigt die große Ähnlichkeit. Isodihydrocorycavinchlorid wurde analog dem oben angegebenen Verfahren durch Behandlung mit Silberoxyd in seine Ammoniumverbindung übergeführt. Die wässerige Lösung wurde im Vakuum im Wasserstoffstrom zur Trockene eingedampft und der Rückstand im Metallbade vorsichtig erwärmt. Bei 120° trat eine Zersetzung unter Aufschäumen ein, die Reaktion wurde abgebrochen und der Rest mit salzsäurehaltigem Wasser aufgenommen. Nach dem Alkalisieren mit Ammoniak und Ausschüttelung mit Äther ließ der Äther beim Verdunsten eine sirupöse Masse zurück, aus der nach Umkristallisieren aus Methanol nur große, durchsichtige, säulenförmige Kristalle vom F. P. 112° erhalten wurden. Ein Mischschmelzpunkt mit dem oben erwähnten Anhydrodihydrocorycavin (XX) gab keine Depression; sie waren also identisch. Da auch die Prüfung, die Anhydrobase durch längeres Erhitzen mit wässerigem Alkohol in die quartäre Form überzuführen, keinen Erfolg hatte, darf der Base,

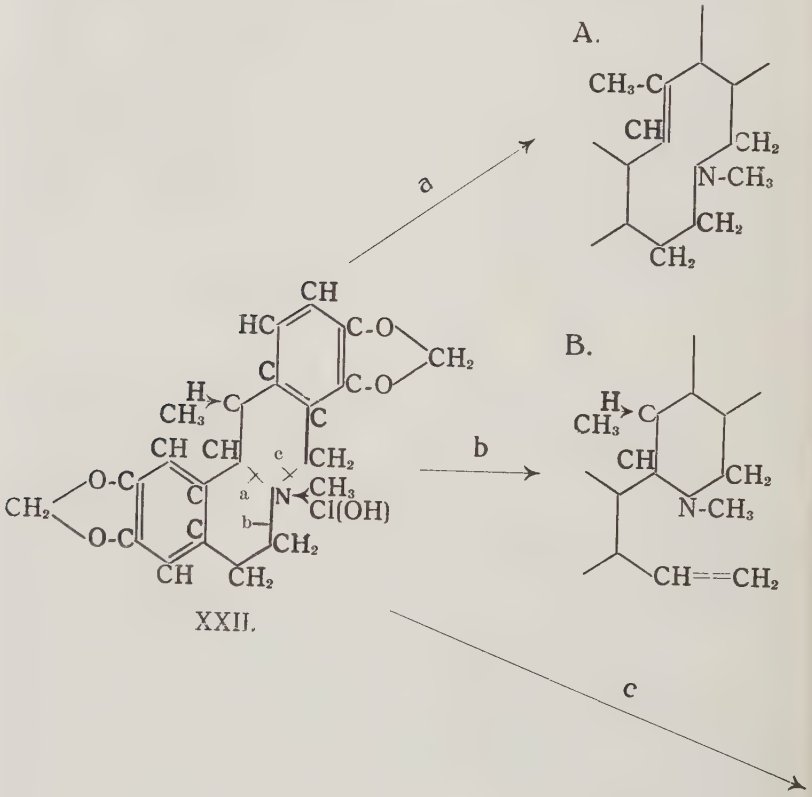
[1]) Journ. Chem. Soc. London, **103**, 817.

analog mit dem oben erwähnten Anhydrokörper (XXI — 2a) aus Tetrahydroberberinmethohydroxyd die Formel XX mit Vinylseitenkette zukommen. Auch die Schwerlöslichkeit in Säuren ist für beide charakteristisch. Das negative Ergebnis, eine Zehnerringanhydrobase darzustellen, könnte seine Erklärung finden durch die hohe Temperatur, die für die Bildung eines Zehnerrings ungünstig erscheint. Möglicherweise ist auch eine derartige ungesättigte Zehnerringbase so unbeständig, daß sie sich schon beim Auflösen in salzsäurehaltigem Wasser in ihre quartäre Form umlagert. Diese Vermutung gewinnt an Wahrscheinlichkeit durch die Tatsache, daß die Mutterlauge nach Ausäthern noch eine starke Alkaloidreaktion gibt. Die mir zur Verfügung stehende kleine Menge Isodihydrocorycavinchlorid gestattete leider nicht einen neuen Versuch, der unter Berücksichtigung der oben erwähnten Umstände mit großer Wahrscheinlichkeit den gesuchten Körper geben würde.

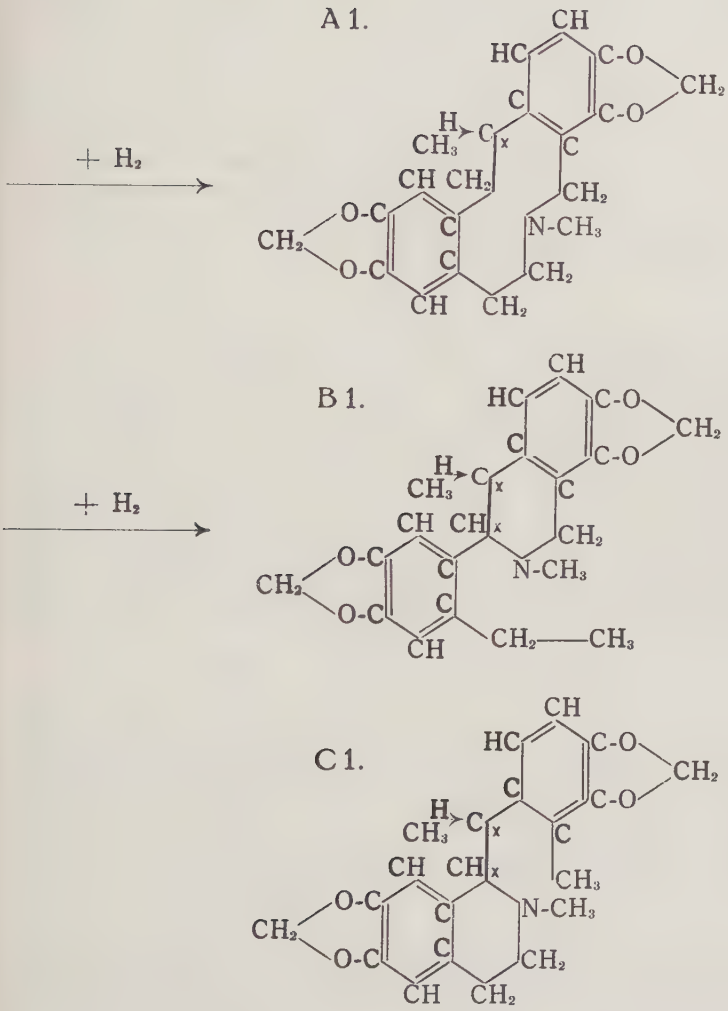
Wie oben erwähnt wurde, erhielt Gaebel bei der Reduktion von Corycavin mit Zink und Salzsäure eine quartäre und eine tertiäre Verbindung, von denen die quartäre, wie es Gadamer und v. Bruchhausen[1]) annehmen, wahrscheinlich das Isodihydrocorycavin darstellt. Seine Entstehung findet eine Erklärung durch die tagelange Einwirkung heißer Säure auf das primär gebildete Dihydrocorycavin. Über die Konstitution der tertiären Base konnte man sich bis jetzt kein Bild machen. Da mir von der letztgenannten Base von meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. v. Bruchhausen, ½ Gramm zur Verfügung gestellt wurde, unterwarf ich sie einer näheren Untersuchung. Zur Nachprüfung der von Gaebel angegebenen Molekulargröße (368) wandte ich das zuerst von Bruchhausen[1]) beim Corycavin mit gutem Erfolg angewandte Titrationsverfahren an. Die Base wurde im Überschuß 1/10 n. HCl gelöst und der Überschuß Säure mit 1/10 n. Boraxlösung (Methylrot als Indikator) zurücktitriert. Mein Versuch war aber ohne Erfolg, was wahrscheinlich auf die Schwäche der Base zurückzuführen ist. Durch wiederholte Umkristallisation, — es zeigte sich dabei, daß die Base noch unverändertes Corycavin enthielt, — wurde die Base in farblosen, feinfilzigen Nadeln vom F. P. 126° gewonnen. Die Elementaranalysen gaben jetzt Werte, die sich mit den von Gaebel angegebenen

[1]) Arch. d. Pharm. **260**. 121 (1922).
[2]) Arch. d. Pharm. **260**. 177 (1922).

nicht in Einklang bringen lassen. Sie stimmten mit der empirischen Formel $C_{21}H_{23}O_4N$ gut überein. Die hier in Frage kommenden Strukturformeln sind unten (A 1, B 1 und C 1) angegeben.



Den Körper A 1 kann man sich entstanden denken entweder durch die Reduktion von Corycavin (XI) nach Art einer Clemmensen Reduktion oder aus Isodihydrocorycavinchlorid (XXII) unter



Sprengung des Ringes im Emdeschen Sinne in der Richtung a. Tritt die Sprengung bei b oder c ein, so erhält man B 1 bezw. C 1.

Das oben erwähnte Anhydrodihydrocorycavin (XX = B) wurde zunächst mit Palladiumtierkohle reduziert, wobei zwei Wasserstoffatome aufgenommen wurden. Das Produkt, das aus absolutem Alkohol in wasserhellen, würfel- und säulenförmigen Kristallen, die bei 128° schmolzen, erhalten wurde, gab mit der Gaebelschen Base etwa 20° Depression. Da die Mikroanalyse der Formel $C_{21}H_{23}O_4N$ entspricht, muß dem Körper die Formel B 1 zukommen. Während die Gaebelsche Base, der ich vorläufig die Formel A 1 zuschreibe, sich in salzsäurehaltigem Wasser leicht löst, ist sowohl die Anhydrobase B als die daraus gewonnene reduzierte Base B 1 schwer löslich.

Um möglicherweise Klarheit über die Struktur der Gaebelschen Base zu schaffen, unterwarf ich den Rest des Isodihydrocorycavinchlorids dem Emdeschen Abbau. H. Emde[1]) hat beobachtet, daß beim Behandeln quartärer Ammoniumverbindungen aromatischer oder aliphatisch-aromatischer Amine mit Natriumalmagam und Wasser der Einfluß des Benzolringes auf die einfache Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung je nach der Lage zueinander sich verschieden äußert. Während Phenyltrimethylammoniumverbindungen ($C_6H_5N(CH_3)_5Hlg$) im wesentlichen unverändert bleiben, löst sich bei Benzylammoniumverbindungen ($C_6H_5CH_2$-$N(R)_3Hlg$) die Kohlenstoff-Stickstoffbindung des Benzylrestes:

$$C_6H_5\text{-}CH_2N(R)_3Hlg + H_2 = C_6H_5\text{-}CH_3 + N(R)_3 + HHlg,$$

indem Zerfall in Toluol und ein tertiäres Amin eintritt. Bei Phenaethylammoniumverbindungen zerreißt gleichfalls die Kohlenstoff-Stickstoffverbindung, welche die Seitenkette des Benzolrestes an den Stickstoff knüpft, aber dabei entsteht nicht Aethylbenzol, sondern Styrol:

$$C_6H_5\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}N(CH_3)_3Hlg + NaOH = C_6H_5\text{-}CH{:}CH + N(CH_3)_3 + NaHlg + H_2O.$$

Da im Isodihydrocorycavinchlorid zwei Benzylammoniumconfigurationen und eine Phenäthylammoniumstruktur verborgen sind, könnte bei einem Emdeschen Abbau theoretisch die Ringspaltung in drei Richtungen a, b oder c vor sich gehen. Meine Ergebnisse zeigen, daß die Spaltung des Ringes bei b nicht eintritt, denn man

---

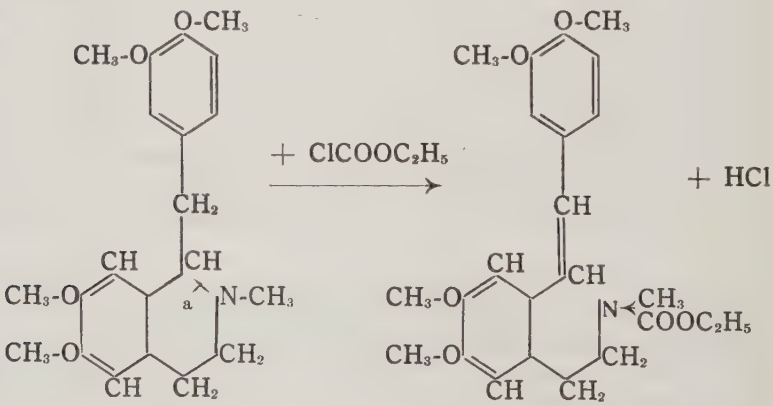
[1]) Annalen **391**, 88 (1912).

sollte in diesem Falle einen Körper ungesättigter Natur von der Struktur des oben erwähnten Anhydrodihydrocorycavins (XIV) erhalten. Das war aber nicht der Fall. Bei der Reduktion des Isodihydrocorycavinchlorids mit Natriumamalgam und Wasser habe ich drei Körper, — ich bezeichne sie vorläufig mit K, L und M, — isolieren können. Beim Ausgehen von Isodihydrocorycavinchlorid I erhielt ich die beiden Verbindungen K und L, und beim Ausgehen von Isodihydrocorycavinchlorid II die Körper K. und M. Alle drei Körper gaben bei der Mikroanalyse mit der empirischen Formel $C_{21}H_{23}O_4N$ gut übereinstimmende Werte, erwiesen sich aber mit der reduzierten Anhydrobase B. 1 nicht identisch. Dagegen zeigte sich die K-Verbindung identisch mit der Gaebelschen Base. Die L-Base kristallisiert in kleinen, wasserhellen, farblosen Kristallen, die bei 128° schmelzen, die M-Base in undurchsichtigen, farblosen, stabförmigen Kristallen mit F. P. 118°. Die Strukturformel der drei Verbindungen lassen sich aus folgenden Erwägungen heraus klarlegen. Wie man aus den Formelbildern (s. o.) sieht, enthält die Verbindung A 1 nur ein asymmetrisches Kohlenstoffatom (x), während bei C 1 zwei vorhanden sind. In letzterem Falle war also die Möglichkeit für die Entstehung zweier, stereoisomerer, inaktiver Körper vorhanden. Es ist mir gelungen, — die Methode wird später besprochen, — die L-Base in die M-Base überzuführen, und die Stereoisomerie der beiden Körper nachzuweisen. Ihnen kommt somit die Formel C 1 zu, und für die Gaebelsche Base bleibt demnach nur die Formel A 1 übrig, die auch mit ihren Eigenschaften gut im Einklang steht.

Eine weitere Stütze für die von mir angenommenen Formeln wurde durch die Einwirkung von chlorkohlensaurem Aethyl auf meine Tetrahydroverbindungen erbracht. Gadamer[1]) hat zuerst bei der Einwirkung von chlorkohlensaurem Aethyl auf Alkaloide eine Sprengung des stickstoffhaltigen Ringes beobachtet. Er nimmt an, daß dabei zunächst Addition von chlorkohlensaurem Aethyl an das Stickstoffatom stattfindet. Alsdann tritt unter Wanderung des Cl-Atoms an ein benachbartes C-Atom eine Ringsprengung ein, wobei das N-Atom in dreiwertigen Zustand übergeht. Da das Reaktionsprodukt ein halogenfreier Körper war, so mußte die Reaktion noch weiter gegangen sein und eine Abspaltung von Chlorwasserstoff und Bildung einer ungesättigten Verbindung statt-

[1]) Arch. d. Pharm. **259**, 135 (1921).

gefunden haben. Bei seinen Versuchen hat Gadamer feststellen können, daß der Piperidin- und Pyrrolidinring gegen chlorkohlensaures Aethyl durchaus beständig sind, während der Tetrahydroisochinilinring sehr wenig widerstandsfähig ist. Er bezeichnete deshalb das chlorkohlensaure Aethyl als Gruppenreagenz auf Tetrahydroisochinolinderivate und als ein wertvolles Hilfsmittel bei der Konstitutionsaufklärung von Alkaloiden. Es war daher von großem Interesse, die Einwirkung des Reagenzes auf meine Tetrahydroverbindungen (A 1, B 1 und C 1) zu prüfen. Um einen Einblick in den Reaktionsverlauf zu bekommen, wurde zuerst das von Gadamer und Knoch[1]) bei ihren Versuchen geprüfte d-l Laudanosin (XXIII) laut ihrer Vorschrift mit chlorkohlensaurem Aethyl bei Gegenwart von wässerigem Alkali geschüttelt. Dabei wurden die von den erwähnten Autoren angegebenen Ergebnisse völlig bestätigt, indem das Laudanosin beinahe quantitativ in der Richtung a unter Bildung einer Carbaethoxyverbindung (XXIV) gespalten wird.



XXIII. XXIV.

Bei meinen Substanzen, die mir nur in geringer Menge (0,1—0,3 gr) zur Verfügung standen, sind die Ergebnisse nur für den Vergleich der Spaltbarkeit der Körper unter einander geeignet. Die vier Tetrahydrokörper A 1, B 1 und C 1 (von C 1 beide Stereoisomeren) wurden in der oben angegebenen Weise behandelt. Aus

[1]) Arch. d. Pharm. **259**, 140 (1921).

der Gaebelschen Base (A 1), die als Zehnerringverbindung keinen Tetrahydroisochinolring enthält, und deshalb eine Spaltung kaum erwarten läßt, wird auch tatsächlich nur eine geringe Menge eines indifferenten Körpers gefunden. Merkwürdigerweise zeigte die Base B 1 auch keine viel größere Spaltbarkeit, obwohl in diesem Falle ein Tetrahydroisochinolinringsystem vorliegt. Bis jetzt sind von Gadamer nur α-Benzyltetrahydroisochinoline oder, wie beim Bulbocapnin, Körper, die eine α-Benzyltetrahydroisochinolinstruktur in sich bergen, untersucht worden. Es wäre denkbar, daß in diesem Falle, wo ein Phenyltetrahydroisochinolinderivat vorliegt, die Spaltbarkeit vermindert ist, trotzdem keine einleuchtende Erklärung vorhanden ist. Vielleicht darf man in der Phenylgruppe, die orthoständig zum Stickstoffatom steht, eine sterische Hinderung für die Sprengung annehmen. Bei den beiden stereoisomeren C 1-Basen trat die Spaltung, wie es auch zu erwarten war, am leichtesten ein, aber auch hier konnte nur 50% der angewandten Menge als Urethan gefaßt werden. Eine interessannte Beobachtung wurde hierbei gemacht. Die bei der Behandlung der einen C 1 (F. P. 128°)-Base mit chlorkohlensaurem Aethyl zurückgewonnene Base erwies sich nicht identisch mit dem Ausgangskörper, sondern war in die andere stereoisomere C 1 (F. P. 118°)-Base übergegangen. Diese Umwandlung der beiden Basen in einander zeigt deutlich, daß es sich hier um Stereoisomerie handelt. In der Formel B 1 und C 1 sind je zwei Stereoisomere denkbar, da aber die Base von F. P. 130° (corr.), die bei der Reduktion der Anhydrobase B entstanden ist, die Strukurformel von B 1 für sich beanspruchen muß, bleibt nur die Konstitution C 1 für die beiden Stereoisomeren übrig. Leider ist es mir wegen Materialmangels nicht mehr möglich gewesen, die zweite stereoisomere Form der Base B 1 darzustellen. Es dürfte aber keine Schwierigkeit sein, zu diesem Körper zu gelangen, wenn man vom Isodihydrocorycavinchlorid II ausgehend die zweite stereoisomere Form der Anhydrobase B darstellt und dann katalytisch reduziert.

Für die Gaebelsche Base ist somit nur die Formel A 1 möglich. Ein erneuter Beweis könnte nur noch dadurch erbracht werden, daß die Darstellung der Zehnerringanhydrobase gelänge, die dann durch Reduktion die Gaebelsche Base ergeben müßte. Ausgeschlossen erscheint die Darstellungsmöglichkeit der Anhydrobase nicht, obwohl, wie oben erwähnt, ein sehr leichter Übergang in das Ausgangsmaterial zu erwarten ist.

Experimenteller Teil.

Gewinnung des Corycavins.

Zur Gewinnung des Corycavins benutzte ich teils Rohcorycavin, teils ein Gemisch von Corydalis-Rohalkaloiden mit der Bezeichnung: „Nichtphenolbasen, — F. P. ca. 180°, neben Corydalin aus einem Basengemisch von F. P. 156° getrennt", die mir in überaus dankenswerter Weise von meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Gadamer, zur Verfügung gestellt wurde. Das Basengemisch (72 gr) wurde mit der berechneten Menge (ca. 60 gr) verdünnter Essigsäure (30%) versetzt, wobei die stärkeren Basen in Lösung gingen und die schwächeren ungelöst blieben. Der Rückstand wurde abgesaugt und mit essigsäurehaltigem Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde mit konzentrierter Salzsäure stark angesäuert, wobei sich das schwer lösliche Corycavinhydrochlorid zu Boden setzte und abfiltriert wurde. Die salzsaure Mutterlauge schied nach Eindampfen und Stehenlassen mehrere Fraktionen aus, die mit der ersten vereinigt wurden. Zur Reinigung wurde das Salz in heißem Wasser gelöst mit ausgeglühter Tierkohle behandelt und durch einen Heißwassertrichter filtriert. Bei Abkühlung kristallisierte das Hydrochlorid in farblosen Nadeln und wurde abgesaugt. Die Mutterlauge wurde auf dem Wasserbade eingeengt, wobei kleinere Mengen des Salzes gewonnen wurden. Zur Darstellung der freien Base wurde das Corycavinhydrochlorid in einem Scheidetrichter mit Wasser aufgeschlemmt und Aether bis Sättigung des Wassers zugefügt. Durch Schütteln mit einem Überschuß von Ammoniak wurde das Corycavin in Freiheit gesetzt, auf einer Nutsche abgesaugt und mit Wasser gewaschen, bis das Filtrat keine Cl-Reaktion mehr gab. In dieser Weise wurde insgesamt 20 gr Corycavin vom F. P. 214° gewonnen.

Reduktion des Corycavins.

Zur Reduktion des Corycavins wandte ich das Verfahren an, das Dankwortt[1]) beim Protopin, Perkin[2]) beim Cryptopin und Gadamer und v. Bruchhausen[3]) beim Corycavin mit gutem Erfolge anwandten. Je 4 Gramm Corycavin wurden in einem Gemisch von 400 ccm Wasser und 6 ccm konzentrierter Schwefelsäure heiß aufgelöst. Nach dem Abkühlen der Lösung auf 50° wurden 322 gr 4 % Natriumamalgam in kleinen Mengen zugeführt. Nachdem die stürmische Reaktion abgeklungen war, wurde auf dem Wasserbade solange erhitzt, bis das Natriumamalgam zersetzt war. Während der Reaktion wurde die Lösung durch Zufügen kleiner Mengen verdünnter Schwefelsäure stets sauer gehalten. Nach dem Erkalten wurde mit Ammoniak alkalisiert und mit Aether ausgeschüttelt, und der Aether auf ein kleineres Volumen eingeengt. Folgende Kristallisationen wurden hierbei erhalten:

1. Menge: 1.750 gr vom F. P. 197°,
2. „ 1.510 „ „ „ 185°,
3. „ 0.205 „ „ „ 185°,
4. „ 0.120 „ „ „ 188°,
5. „ 0.173 „ „ „ 184°.

Insgesamt wurde aus 4 gr Corycavin 3.758 gr ausschüttelbare Basen zurückgewonnen, während der Rest wohl quartär geworden war, weil die ammoniakalische Mutterlauge mit Mayers Reagens positive Reaktion aufwies. Die Kristalle der ersten Fraktion gaben mit Benzoylchlorid gekocht keine Gelbfärbung und die letzteren Fraktionen waren nur schwach gefärbt. Sie waren also frei von unverändertem Corycavin, das mit diesem Reagens tief orangerote Färbung gibt. Aus der ersten Fraktion wurde durch Umlösen aus Methanol-Chloroform das Dihydrocorycavin I in farblosen, stabförmigen Kristallen erhalten, die in der Mitte undurchsichtig und an beiden schief abgebrochenen Enden durchsichtig sind, F. P. 205° (korr.). Aus den letzteren Fraktionen wurde durch wiederholte Umkristallisation aus Methanol das stereoisomere Dihydrocorycavin II in durchsichtigen, stark lichtbrechenden, säulen- und tetraederförmigen Kristallen gewonnen, die bei 199,5° (korr.) schmolzen. Eine Mischschmelzpunktbestimmung gab

---

[1]) Arch. d. Pharm. **250** (1912) 619.

[2]) Journal of the Chemic. Soc. **109** (1916) 838.

[3]) Arxh. d. Pharm. **260** (1922) 121.

etwa 20° Depression. Die Löslichkeitsverhältnisse der beiden Verbindungen sind ungefähr gleich: in Alkohol, Aether und Methanol sind beide schwer löslich, — die II-Base etwas leichter, in Chloroform beide leicht löslich. Die Mikroanalysen gaben folgende Werte:

Dihydrocorycavin I:

4.467 mgr gaben 11.150 mgr CO_2 und 2.53 mgr H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{21}H_{23}O_5N$:
C = 68.07 %	C = 68.26 %
H = 6.34 %	H = 6.28 %

Dihydrocorycavin II:

5.080 mgr gaben 12.745 mgr CO_2 und 2.73 mgr H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{21}H_{23}O_5N$:
C = 68.42 %	C = 68.26 %
H = 6.01 %	H = 6.28 %

Umlagerung zu Isodihydrocorycavinchlorid $C_{21}H_{22}O_4N.Cl$.

Das Dihydrocorycavin I bezw. II wurde in einem kleinen Überschuß Salzsäure und Wasser aufgelöst und auf dem Wasserbade bis zur Trockene eingedampft. Beim Hinzufügen von einigen Tropfen Wasser entstanden durchsichtige, würfelförmige Kristalle, die nicht mehr mit Ammoniak oder Natronlauge reagierten. Die Umlagerung in die entsprechenden Isodihydrocorycavinchloride hatte sich also vollzogen. Die beiden Chloride sind in Wasser leicht löslich und kristallisieren ohne Kristallwasser.

Isodihydrocorycavinchlorid I:

0.2758 gr verloren über P_2O_5 im Vakuum 0.0025 gr H_2O = 9.9 %

Gefunden:	Berechnet für $C_{21}H_{22}O_4N.Cl + H_2O$:
H_2O = 0.9 %	H_2 = 4.1 %

Isodihydrocorycavinchlorid II:

0.3242 gr verloren über P_2O_5 im Vakuum 0.0036 gr H_2O = 1.1 %.

Gefunden:	Berechnet für $C_{21}H_{22}O_4N.Cl + H_2O$:
H_2O = 1.1 %	H_2O = 4.1 %

Entmethylierung des Isodihydrocorycavinchlorids.

Ie 1,0 gr Isodihydrocorycavinchlorid wurde in einem Claissenkolben bei 15 mm Druck im Metallbade erhitzt. Bei 230° trat Braunfärbung und bei 245° eine lebhafte Reaktion unter Aufschäumen ein. Die Temperatur stieg jetzt rasch und der Inhalt floß zu einer dunkelrot-braunen Masse zusammen. Die Reaktion wurde unterbrochen und der Rückstand schnell abgekühlt, um ein besseres Loslösen von den Gefäßwandungen zu ermöglichen. Das Reaktionsprodukt wurde zunächst mit heißem Wasser wiederholt ausgezogen, um noch unveränderte, quartäre Base zu entfernen, dann mit viel salzsäurehaltigem Wasser aufgenommen, worin der Rückstand nur sehr schwer löslich war. Der Auszug wurde in einen Scheidetrichter übergeführt und mit Aether und Überschuß Ammoniak geschüttelt, wobei ein großer Teil der Verunreinigungen zwischen den beiden Flüssigkeitsschichten suspendiert blieb. Da die freie Base in Aether schwer löslich ist, mußte wiederholt extrahiert werden. Die wässerige Phase gab noch immer positive Reaktion mit Mayers Reagens, was wohl auf den unveränderten, quartären Körper zurückzuführen ist. — Da die Dioxymethylengruppen bei der hohen Temperatur möglicherweise eine Veränderung erlitten hatten, wurde ein Teil der Aetherlösung mit Natronlauge ausgeschüttelt, wobei die evtl. entstandenen Phenolblasen in der Wasserphase bleiben mußten. Das war aber nicht der Fall, denn die abgetrennte Wasserlösung gab keine Alkaloidreaktion.

Aus den vereinigten, über Natriumsulfat getrockneten, ätherischen Auszügen scheiden sich beim Einengen schwach gelbgefärbte Kristallnadeln ab, die gesammelt und in wenig Chloroform umgelöst wurden. Durch Zusatz von Methanol wurde die Base in feinen, farblosen, nadelförmigen Kristallen von F. P. 140° erhalten. Insgesamt wurde 70—80 % des angewandten Isodihydrocorycavinchlorids als Entmethylbase zurückgewonnen. Die Base ist in Aehter, Alkohol, Methanol und verdünnter Salzsäure schwer löslich, dagegen löst sie sich leicht in Chloroform. Beim Stehen an der Luft färben sich die Kristalle allmählich schwach gelb. Die Mikroelementaranalyse gab folgende Werte:

5.070 mgr gaben 13.210 mgr CO_2 und 2.67 mgr H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{20}H_{19}O_4N$:
C = 71.06 %	C = 71.18 %
H = 5.89 %	H = 5.68 %

N-Demethyloidihydrocorycavinchlorhydrat
$C_{20}H_{19}O_4N$. CHl.

Dieses Salz, das schon bei der Darstellung der Entmethylbase beobachtet wurde, schied sich bei Zusatz von Salzsäure zu der warmen, methylalkoholischen Lösung der freien Base in farblosen, stabförmigen Kristallen ab, die über 260° unter Braunfärbung schmolzen. Das Chlorid ist in Wasser schwer löslich und kristallisiert ohne Kristallwasser.

0.2190 gr verloren über P_2O_5 im Vakuum 0.0004 gr H_2O = 0.2 %.

Gefunden:	Berechnet für $C_{20}H_{19}O_4N.NCl + H_2O$:
H_2O = 0.2 %	H_2O = 4.6 %

Eine Chlorbestimmung gab folgende Werte:

0.2134 gr haben 0.0816 gr AgCl = 9.46 % Cl.

Gefunden:	Berechnet für $C_{20}H_{19}O_4N.NCl$.
Cl = 9.46 %	Cl = 9.49 %

N-Demethyloisodihydrocorycavinnitrat
$C_{20}H_{19}O_4N.HNO_3$.

Dieses Salz wurde bei der Chlorbestimmung, als die heiße, von Chlorsilber abfiltrierte Lösung erkaltete, in kleinen, farblosen, sandförmigen Kristallen erhalten. Sie schmelzen oberhalb 240° ohne bestimmten Schmelzpunkt. Die Elementaranalyse ergab folgende Werte:

5.020 mgr gaben 11.030 mgr CO_2 und 2.30 mgr H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{20}H_{19}O_4 . HNO_3$:
C = 59.92 %	C = 59.97 %
H = 5.13 %	H = 5.04 %

Oxydation der N-Demethylobase mit Mercuriacetat.

1.16 gr Base wurde nach der Angabe von H. Diester[1]) fein verrieben, in 60 ccm Wasser, dem 20 Tropfen Eisessig (ca. 5 Mol.) zugesetzt waren, suspendiert und mit 30 ccm einer wässerigen Lösung von Mercuriacetat (Konz. 215.15 : 1000) versetzt. Die angewandte Menge Mercuriacetat entspricht etwa 6 Mol. . Bei

[1]) Inaug. Dissertation, Marburg, 1927.

vorsichtigem Erwärmen auf dem Wasserbade trat allmählich die für die quartären Basen charakteristische Gelbfärbung auf. Die in der Lösung suspendierte Base ging, in dem Maße, wie die Oxydation weiter fortschritt, als essigsaures Salz in Lösung und gleichzeitig schied sich das Mercuroacetat in glänzenden Schuppen ab. Nachdem die Reaktion beendet war, wurde das Mercuroacetat nach Erkalten auf einer Nutsche abgesaugt, getrocknet und gewogen. Es hatte sich 3.15 gr von theoretisch berechneter Menge 3.57 gr abgeschieden. Das Filtrat wurde zur Entfernung des überschüssigen Mercuriacetates mit etwas Quecksilber gut durchgeschüttelt und nach Filtrieren zur Beseitigung etwa gelösten Mercuroacetates und organisch gebundenen Quecksilbers mit einigen Tropfen Ameisensäure auf dem Wasserbade erwärmt. Nach Erkalten hatte sich eine geringe Menge metallisches Quecksilber abgesetzt, von dem die klare Lösung abgegossen wurde. Zur Abtrennung noch vorhandener, tertiärer Base wurde die Lösung mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht, wobei der entstandene Niederschlag abfiltriert wurde. Beim Zusatz von Salzsäure zu dem alkalischen Filtrate schied sich das schwer lösliche Chlorid des quartären Oxydationsproduktes ab. Nach Absaugen und Eindampfen des Filtrats wurde noch eine Fraktion des Salzes erhalten. Insgesamt wurde 0.8 gr als Chlorid zurückgewonnen. Das Chlorid kristallisiert in kleinen, schön orangeroten Kristallen, die unter Zersetzung bei 265° schmelzen. Bei Zusatz von Pikrinsäure zu der wässerigen Lösung des Chlorids wurde das schwer lösliche Pikrat in kleinen, gelben Nadeln erhalten. Das Pikrat färbt sich bei 160° allmählich dunkler und schmilzt unter Zersetzung bei 185°.

Reduktion der Tetradehydroverbindung.

Die Reduktion des Tetradehydrokörpers wurde zunächst durch Schütteln mit Palladiumtierkohle in Wasserstoffatmosphäre versucht. Das Ergebnis war jedoch negativ, was möglicherweise auf die Vergiftung des Katalysators von noch anwesendem Quecksilber zurückzuführen ist. Deshalb wurde die Lösung mit Zink und Schwefelsäure versetzt und drei Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Die Farbe war dabei in hellgelb übergegangen. Nach Erkalten wurde von überschüssigem Zink abgetrennt und die Flüssigkeit mit viel Äther und großem Überschuß Ammoniak behandelt. Trotz wiederholter Ausschüttelung gab die alkalische

Mutterlauge mit Mayers Reagens noch positive Reaktion. Bei Verdunsten hinterließ der Äther einen Rückstand, aus dem durch Umlösen aus Chloroform-Methanol eine kleine Menge schwach gelb-gefärbter, schuppenförmiger Kristalle vom F. P. 207° (korr.) erhalten wurde. Die Mikroanalyse gab folgende Werte:

2.841 mgr gaben 7.355 mgr CO_2 und 1.48 mgr H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{20}H_{19}O_4N$:
C = 70.61 %	C = 71.18 %
H = 5.81 %	H = 5.68 %

Der etwas zu niedrige Kohlenstoffwert darf wohl auf ungenügende Reinheit der Substanz beruhen, doch erlaubte ihre geringe Menge keine nochmalige Umkristallisation.

Phenolbase vom F. P. 244° (korr.).

Aus der Mutterlauge, die bei der Darstellung von Isodihydrocorycavinchlorid zurückgeblieben war, schieden sich nach längerem Stehen neben Isodihydrocorycavinchlorid kleine, farblose Kristalle ab, die mit Ammoniak, nicht aber mit Natronlauge reagierten. Diese Base, — eine tertiäre Phenolbase, — wurde nach Alkalisieren mit Ammoniak in Aether aufgenommen. Nach Umkristallisation aus Methanol wurde die Base in durchsichtigen, rautenförmigen Kristallen vom F. P. 244° (korr.) erhalten. Eine Methoxylbestimmung nach Zeisel zeigte die Abwesenheit von $O.CH_3$. In Methanol sehr schwer löslich, löst sich die Base etwas leichter in Aether und Chloroform. Mit verdünnten Mineralsäuren gibt sie leicht löslich Salze. Die Elementaranalyse ergab folgende Werte:

4.852 mgr gaben 12.510 mgr CO_2 und 2.97 mgr H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{20}H_{23}O_4N$:
C = 70.32 %	C = 70.34 %
H = 6.85 %	H = 6.79 %

Darstellung des Anhydrodihydrocorycavins.

Zur Darstellung der Anhydrobase wandte ich zunächst das von Dankwortt[1]) bei Protopin angegebene Verfahren an. 1 gr Isodihydrocorycavinchlorid wurde in einer kleinen Menge Wasser aufgelöst, mit 10 ccm 25 % methylalkoholischem Kali versetzt und

[1]) Arch. d. Pharm. 250 (1912) 630.

2 Stunden lang auf dem Wasserbade unter Rückfluß erwärmt. Der überschüssige Methylalkohol wurde durch Erwärmen entfernt, wobei sich die Flüssigkeit durch abgeschiedenes Öl stark trübte. Nach Erkalten wurde mit Aether ausgezogen und die Mutterlauge, die noch quartären Körper enthielt, auf dem Wasserbade auf ein kleines Volumen eingedampft und erneut ausgeäthert. Die vereinigten, ätherischen Auszüge hinterließen nach Verdunsten des Aethers einen gelblich gefärbten Rückstand, aus dem nach Umlösen aus Methanol große, wasserhelle, säulenförmige Kristalle vom F. P. 113,5° (korr.) erhalten wurden. Die Base ist in Aether leicht löslich, in Methanol schwer und in verdünnter Salzsäure sehr schwer löslich. Die Mikroanalyse gab folgende Werte:

4.341 mgr gaben 11.410 mgr CO_2 und 2.33 mgr H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{21}H_{21}O_4N$:
C = 71.68 %	C = 71.76 %
H = 6.01 %	H = 6.03 %

Aus der alkalischen Mutterlauge schieden sich nach einiger Zeit bräunlich gefärbte Kristalle ab, die unter Zersetzung bei 179° schmolzen. Der Körper ist in Aether unlöslich, löst sich dagegen mit alkalischer Reaktion in Wasser auf, fällt nicht mit Ammoniak, wohl aber mit Mayers Reagens. Wegen der kleinen Menge mußte ich auf eine nähere Untersuchung der Verbindung verzichten. Es darf sich wohl um eine Carbinolbase handeln.

Versuch der Darstellung der Zehnerringanhydrobase.

Aus dem theoretischen Teil ist ersichtlich, daß neben der oben dargestellten Anhydrobase, die eine aufgespaltene Strukturformel besitzen muß, noch eine Zehnerringanhydrobase zu erwarten ist. Da bei der Wasserabspaltung zwei isomere Anhydrokörper entstehen können, und dem oben dargestellten Anhydrocorycavin aus den erwähnten Gründen eine aufgespaltene Strukturformel zugeschrieben werden muß, versuchte ich deshalb, nach dem von Voß und Gadamer[1]) bei Canadin und von Pyman[2]) bei Tetrahydroberberin angewandten Verfahren die Zehnerringanhydrobase darzustellen. 2 gr Isodihydrocorycavinchlorid wurde in einer kleinen

---

[1]) Arch d. Pharm. 248 (1910) 234.
[2]) Journal Chemical Soc. London 103. 817.

Menge Wasser aufgelöst und mit 1,2 gr (= 2 Mo.) frisch dargestelltem Silberoxyd kräftig durchgeschüttelt. Nachdem der Niederschlag sich gut abgesetzt hatte, wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum bei 15 mm Druck im Wasserstoffstrom eingedampft. Der sirupöse Rückstand wurde vorsichtig auf dem Metallbade erhitzt. Bei 120° trat eine Zersetzung unter Aufschäumen ein. Die Reaktion wurde abgebrochen und der Rest in salzsäurehaltigem Wasser aufgelöst und nach dem Alkalisieren mit Ammoniak mit Äther ausgeschüttelt. Die alkalische Mutterlauge zeigte Anwesenheit von quartären Körpern. Der Äther hinterließ nach Verdampfen einen Rückstand, der nach Behandlung mit Methanol farblose, durchsichtige Kristalle vom F. P. 112° ergab. Diese erwiesen sich identisch mit dem oben dargestellten Anhydrodihydrocorycavin.

Zur Entscheidung, ob das Anhydrodihydrocorycavin einen Zehnerring enthält, wurden 0.2 gr dieser Base in Alkohol aufgelöst, mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt und auf dem Wasserbade unter Rückfluß 2 Stunden erhitzt. Nach Verdampfen des Alkohols wurde der Rückstand, der neutral reagierte, mit Ammoniak und Äther ausgeschüttelt. Da hierbei unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen wurde, und die alkalische Mutterlauge mit Mayers Reagens nur eine schwache Trübung aufwies, kann die Anhydrobase keinen Zehnerring enthalten, denn sonst hätte man bei dieser Behandlung einen quartären Körper erhalten müssen. Auch ein Versuch, die Anhydrobase durch längeres Kochen mit verdünnter Salzsäure in die quartäre Form überzuführen, blieb ohne Erfolg.

Die Gaebelsche Base.

Gaebel[1]) hatte die Reduktion des Corycavins mit Zink und Salzsäure durchgeführt und war dabei zu 2 Körpern, einer quartären Base von F. P. 125° und einer quartären Base gelangt. Die mir zur Verfügung stehende kleine Menge (ca. ½ gr) der tertiären Base wurde aus Alkohol umkristallisiert in rosettenförmig angeordneten, farblosen verfilzten Nadeln mit F. P. 126° erhalten. Zur Nachprüfung der von Gaebel angegebenen Molekulargröße (368) wurde eine Titration der Base vorgenommen. 0.3346 gr der Base wurde in 10 ccm 1/10 n. HCl aufgelöst und der Überschuß Säure

[1]) Arch. d. Pharm. 248 (1910). 234.

mit 1/10 n. Boraxlösung (Methylrot als Indikator) zurücktitriert. Beim Zufügen von Boraxlösung konnte ich aber keinen scharfen Indikatorumschlag beobachten. Wahrscheinlich war die Base zu schwach. Die Resultate der Elementaranalysen gaben mit den von Gaebel angegebenen Werten erhebliche Unterschiede. Die von Gaebel angenommene Summenformel $C_{22}H_{25}O_4N$ ist jetzt in die Formel $C_{21}H_{23}O_4N$ umzuwandeln, auf die die Analysenwerte gut stimmen.

1. 5.258 mgr gaben 13.670 mgr CO_2 und 3.07 mgr H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{21}H_{23}O_4N$:
C = 70.90 %	C = 71.35 %
H = 6.53 %	H = 6.56 %

2. 4.986 mgr gaben 13.020 mgr CH_2 und 2.95 mgr H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{21}H_{23}O_4N$:
C = 71.22 %	C = 71.35 %
H = 6.26 %	H = 6.56 %

Die Gaebelsche Base ist in Chloroform leicht löslich, bedeutend schwerer in Methanol. Mit angesäuertem Wasser erhält man Lösungen, aus denen sich die Base sowohl mit Ammoniak als auch mit Natronlauge in Freiheit setzen läßt.

Reduktion des Anhydrodihydrocorycavins.

0.7 gr des Anhydrokörpers wurden in Methanol aufgelöst, Wasser bis zu beginnender Trübung zugefügt und mit Palladiumtierkohle in Wasserstoffatmosphäre 3 Stunden geschüttelt. Hierbei wurde die theoretisch berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen. Nach Ansäuern wurde das Methanol verdampft und der hydrierte Körper mit Ammoniak und Äther in Freiheit gesetzt. Nach Umlösen aus Methanol schied sich die Base in großen, wasserhellen, würfelförmigen Kristallen mit F. P. 130° (korr.) ab. Ein Mischschmelzpunkt mit der Gaebelschen Base gab etwa 20° Depression. Die Löslichkeitsverhältnisse sind: in Chloroform leicht löslich, in Methanol ziemlich schwer löslich, in verdünnten Mineralsäuren sehr schwer löslich. Überschuß Natronlauge ist ohne Einfluß. Die Mikroanalyse gab folgende Werte:

4.824 mgr gaben 12.655 mgr CO_2 und 2.89 mgr H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{21}H_{23}O_4N$:
C = 71.54 %	C = 71.35 %
H = 6.70 %	H = 6.56 %

Emdescher Abbau des Isodihydrocorycavinchlorids.

0.5 mgr Isodihydrocorycavinchlorid I wurden in 50 ccm warmem Wasser gelöst, und 42 gr 4% Natriumamalgam in kleinen Portionen hinzugegeben. Nachdem die stürmische Reaktion abgeklungen war, wurde auf dem Wasserbade erhitzt, bis sich das Natriumamalgam zersetzt hatte. Nach dem Erkalten wurde vom Quecksilber abgegossen, mit Ammoniak alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther wurde auf ein kleines Volumen eingeengt und einige ccm Methanol hinzugefügt. Nach einiger Zeit schieden sich kleine, wasserhelle, zu Drusen angeordnete Kristallkörper vom F. P. 128° ab (Base C I a). Ein Mischschmelzpunkt sowohl mit der reduzierten Anhydrobase als mit der Gaebelschen Base gab etwa 20° Erniedrigung. Die Base (C l a) ist in Äether leicht, in Methanol schwer löslich. Von salzsäurehaltigem Wasser wird sie leicht gelöst. Aus der Mutterlauge kristallisieren nach Eindampfen neben der oben erwähnten Base noch farblose, undurchsichtige nierenförmig zusammengehäufte Kristalle vom F. P. 126°. Diese gaben mit der Gaebelschen Base keine Schmelzpunktdepression und waren folglich identisch. Auch die Löslichkeitsverhältnisse stimmen gut überein.

In ganz analoger Weise wurde das Isodihydrocorycavinchlorid II dem Emdeschen Abbau unterworfen. Auch hierbei wurden 2 verschiedene Körper vom F. P. 118° und 126° beobachtet und zwar erwies sich wiederum der eine von diesen (126°) mit der Gaebelschen Base identisch. Der andere (C l b) (F. P. 118°) gab sowohl mit der hydrierten Anhydrobase als mit der aus Isodihydrocorycavinchlorid I gewonnenen Base (128°) Schmelzpunkterniedrigung. Diese Base wurde aus Methanol umkristallisiert in farblosen, undurchsichtigen, stabförmigen Kristallen vom F. P. 119,5° (korr.) erhalten. Die Löslichkeitsverhältnisse ähneln denen der C l a-Base. Aus salzsäurehaltiger Lösung schied sich beim Eindampfen das Hydorchlorid in feinen, seidenglänzenden Nadeln ab. Die Mikroanalysen gaben folgende Werte:

1. Base C l a (F. P. 128°)

4.535 mgr gaben 11.84 mgr CO_2 und 2.72 mgr H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{21}H_{23}O_4N$:
C = 71.23 %	C = 71.35 %
H = 6.71 %	H = 6.56 %

2. Base C1b (F. P. 119.5°)

4.609 mgr gaben 12.020 mgr CO_2 und 2.66 mgr H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{21}H_{23}O_4N$:
C = 71.12 %	C = 71.35 %
H = 6.45 %	H = 6.56 %

5.004 mgr gaben 13.080 mgr CO_2 und 2.94 mgr H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{21}H_{23}N$:
C = 71.29 %	C = 71.35 %
H = 6.53 %	H = 6.56 %

Einwirkung von chlorkohlensaurem Äthyl auf die Tetrahydroverbindungen.

Die Spaltungsversuche wurden nach der von Gadamer und Knoch[1]) angegebenen Methode durchgeführt. Das Ausgangsmaterial wird in Äther aufgelöst und mit chlorkohlensaurem Äthyl bei Gegenwart von wässerigem Alkali in einem Scheidetrichter geschüttelt. Auf 1 Mol. Substanz werden im ganzen 4 Mol. chlorkohlensaures Äthyl und 7 Mol. Kaliumhydroxyd berechnet. Zunächst wird jedoch nur mit 2 Mol. chlorkohlensaurem Äthyl und 3 Mol. Kalilauge geschüttelt, und erst nachdem der stechende Geruch des chlorkohlensauren Äthyls verschwunden ist, wird die übrige Menge hinzugegeben und nochmals solange geschüttelt, bis die Ätherlösung beim Stehen klar bleibt, also keine Ausscheidung von salzsaurem Salz mehr stattfindet. Bei meinen Versuchen konnte nach 2 Stunden weiter verarbeitet werden. Zur Trennung von basischen und nichtbasischen Körpern wird die Ätherlösung mit angesäuertem Wasser ausgeschüttelt. Hierbei gehen die Basen in Form ihrer Salze in die wässerige Phase, so daß jetzt in der Ätherlösung lediglich noch der indifferente Körper enthalten ist. Durch Schütteln mit Sodalösung wird der Äther wieder entsäuert und nach dem Verdampfen des Äthers der indifferente Körper gewonnen. Der evtl. unveränderte, basische Körper wird durch Alkalisieren der sauren Lösung und erneutes Ausäthern zurückgewonnen.

---

[1]) Arch. d. Pharm. **259** (1921) 146.

Um einen Einblick in den Reaktionsverlauf zu schaffen, wurde zunächst ein Versuch mit dem von Gadamer und Knoch[1]) verarbeiteten Racem-Laudanosin gemacht. Hierbei konnten die von den Autoren angegebenen Werte völlig bestätigt werden.

0.357 gr Racem-Laudanosin wurden fein zerrieben, in Äther aufgeschlemmt und nach der oben angegebenen Vorschrift mit insgesamt 0.44 gr chlorkohlensaurem Äthyl und 0.39 gr Kaliumhydroxyd zwei Stunden geschüttelt. Die ätherische Lösung zeigte eine schön blaue Fluoreszenz. Die Reaktion war fast quantitativ verlaufen, da nach Durchschütteln der Ätherlösung mit salzsäurehaltigem Wasser in der wässerigen Phase nur Spuren von unverändertem Laudanosin nachgewiesen werden konnten. Die Ätherlösung hinterließ nach Verdampfen und Trocknen einen Rückstand, der 0.420 gr wog. Nach Umlösen aus Methanol wurde der Körper in kleinen, wasserhellen, stark lichtbrechenden Kristallen vom F. P. 155° erhalten.

0.150 gr Gaebelsche Base wurden in Äther aufgelöst und in derselben Weise mit 0.18 gr chlorkohlensaurem Äthyl und 0.16 gr KOH behandelt. Beim Eindampfen der ätherischen Lösung blieb ein 0.034 gr wiegender Rest zurück, aus dem kein kristallisierter Körper erhalten werden konnte. Beim Alkalisieren und Ausäthern der salzsäuren Phase wurde 0.130 gr des Ausgangsmaterials zurückgewonnen. Eine bemerkenswerte Spaltung war hier also kaum zu beoachten.

Ein etwa gleiches Bild ergab sich auch bei der analogen Behandlung der reduzierten Anhydrobase (B 1). Aus 0.250 gr Base wurden 0.066 gr eines indifferenten Körpers erhalten, der nicht zur Kristallisation neigte. Wegen der Schwerlöslichkeit des salzsäuren Salzes der Base wurde die Durchführung des Versuchs erschwert. Der Rest der zurückgewonnenen Base wog 0.220 gr. Sowohl hier als auch bei der Gaebelschen Base konnte keine Fluoreszenz beobachtet werden.

Die beiden bei dem Emdeschen Abbau gewonnenen Körper, C 1 a und C 1 b, zeigten bei Behandlung mit chlorkohlensaurem Äthyl unter sich dieselbe Spaltbarkeit, indem aus beiden etwa 50% des Ausgangsmaterials in eine Carbaethoxyverbindung übergegangen war. Bei der Tetrahydroverbindung C 1 a gab 0.165 gr Base 0.082 gr indifferente Körper, bei der C 1 b-Base waren die Zahlen 0.066 bezw. 0.030 gr.

---

[1]) Arch. d. Pharm. **259** (1921) 151.

Die bei der erstgenannten Spaltung zurückgewonnene Base erwies sich aber nicht mit dem Ausgangskörper (C l a—F. P. 128°) identisch, sondern war in die Verbindung C l b (F. P. 118°) übergegangen. Diese Umwandlung der C l a-Verbindung in die C l b-Verbindung brachte den Beweis für die Stereoisomerie der beiden Körper.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. F. v. Bruchhausen

für seine liebenswürdige Bereitwilligkeit, die es mir ermöglichte, meine Arbeit fortzuführen, sowie für die vielen Anregungen und die mir jederzeit gern gewährte Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Ebenso möchte ich nicht versäumen, meines verstorbenen Lehrers, des Herrn Geheimrat Prof. Dr. J. Gadamer, an dieser Stelle zu gedenken und ihm insbesondere für die Überlassung des so überaus wertvollen Rohmaterials zu danken.

Lebenslauf.

Am 13. September 1895 wurde ich, Kurt Runar Björkman, als Sohn des Postmeisters Karl Edvard Björkman und seiner Gattin Anna Emilia, geb. Lassander, in Gamlakarleby, Finnland geboren. Ich bin evang. Glaubens und finnischer Staatsangehöriger. Meine höhere Schulbildung erhielt ich auf der schwedischen Schule zu Gamlakarleby, wo ich am 13. Juni 1914 die Reifeprüfung ablegte. Nach Erledigung der pharmazeutischen Praktikanten- und Assistentenzeit studierte ich an der Universität Helsingfors und bestand das pharmazeutische Staatsexamen (Apothekerexamen) mit dem Prädikat „außerordentlich gut" (9/10). Im Mai 1920 bestand ich das Philosophiekandidatexamen mit Chemie als Hauptfach und Mineralogie, Geologie, Physik, Botanik und Zoologie als Nebenfächer und erhielt 1921 den Titel Magister der Philosophie. Vom 1. Sept. 1923 bis 1. Jan. 1929 war ich Assistent der Chemie und Botanik am pharmazeutischen Institut der Universität Helsingfors. Das Sommersemester 1927 studierte ich als finnischer Staatsstipendiat an der Universität Marburg. Am 15. Dezember 1928 erhielt ich ein persönliches Apothekenprivilegium in der Stadt Uleåborg. Seit Sommersemester 1929 war ich in der pharmazeutischen Abteilung des chemischen Instituts der Universität Münster mit meinen wissenschaftlichen Arbeiten beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer waren:

Helsingfors: Aschan, Öholm, Östling, Ramsay †, Borgström, Homen †, Elfving, Reuter.

Marburg: Gadamer †, Gürber.

Münster: von Bruchhausen, Benecke, Schmidt.

Ihnen allen bin ich zu großem Dank verpflichtet.